Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität in Marburg
Komm. Direktor: Prof.Dr.med. H. Kaffarnik

Intravenöser Fettoleranztest unter akuter peroraler Alkoholbelastung beim Stoffwechselgesunden

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Erhard Panne
aus Valbert

Marburg 1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546017_0054

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität in Marburg
Komm. Direktor: Prof.Dr.med. H. Kaffarnik

Intravenöser Fettoleranztest unter akuter peroraler Alkoholbelastung beim Stoffwechselgesunden

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Erhard Panne
aus Valbert

Marburg 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Universität Marburg
am 26. 1. 1979

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan:	Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent:	Prof. Dr. med. H. Kaffarnik
Correferent:	Prof. Dr. Dr. H. J. Hering

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung und Fragestellung	1
2.	Methodik	4
2.1.	Versuchspersonen	4
2.2.	Versuchsbedingungen	4
2.3.	Gruppeneinteilung und Dosierung	4
2.4.	Blutentnahme und Lagerung	5
2.5.	Untersuchte Lipidfraktionen	7
2.6.	Präparative Ultrazentrifugation	7
2.7.	Bestimmung der Triglyceride	12
2.8.	Bestimmung des Cholesterins	14
2.9.	Bestimmung der Phosphatide	15
3.	Statistik	18
4.	Ergebnisse	19
4.1.	Triglyceride	19
4.2.	Cholesterin	20
4.3.	Phosphatide	20
5.	Diskussion	34
6.	Zusammenfassung	42
7.	Literaturverzeichnis	44

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Durch Statistiken wird belegt, daß degenerative Gefäßerkrankungen in Deutschland wie auch in den übrigen zivilisierten Ländern in den letzten Jahrzehnten zunehmen, ja sogar eine führende Stelle als Todesursache einnehmen (74). In den USA waren 1905 23 % der Sterbefälle auf Herz- und Gefäßkrankheiten zurückzuführen, während 1955 über 50 % der Todesfälle diese Erkrankung als Ursache hatten (67). Die Hauptbedeutung kam hierbei der Arteriosklerose mit über 37 % der Erkrankungen zu. Durch koronare Herzerkrankungen starben in der Altersgruppe zwischen 30 und 35 Jahren 5 % , im mittleren Lebensalter 3,6 bis 4 % der männlichen Bevölkerung (24). Ebenso ist ein großer Teil der Bevölkerung von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen betroffen; so leiden etwa 2 % der Männer zwischen 45 und 54 Jahren an diesen Erkrankungen (81). Man muß damit rechnen, daß aufgrund der epidemiologischen Untersuchungen den Hyperlipoproteinämien, die neben der Hypertonie als Hauptursache der vorgenannten Erkrankungen zu bezeichnen sind, immer mehr Bedeutung zukommt, wobei natürlich zwischen den idiopathischen Hyperlipoproteinämien, wie der familiären essentiellen Hypercholesterinämie und den Hyperlipoproteinämien Typ I und III, und den alimentären Hyperlipoproteinämien unterschieden werden muß, wobei letztere aufgrund ihrer größeren Häufigkeit eine bedeutendere Rolle spielen. Sicher sind hierfür die Mangelernährungszustände während der Kriegszeit und die darauffolgende "Überernährung" der Nachkriegszeit bedeutsam (59). Es scheinen hierbei weniger gentische Faktoren, sondern eher Lebensgewohnheiten eine Rolle zu spielen (52, 54). Eine andere Lebensgewohnheit, die in den letzten Jahrzehnten ständig zunimmt, ist der überhöhte Konsum von Alkohol; z. B. ist der Alkoholkonsum in den letzten 20 Jahren in der Bundesrepublik Deutschland auf das 4fache gestiegen (15). Nun ist die Erkenntnis, daß erhöhter Alkoholkonsum zu einer Fettleber führen kann, nicht neu (ROKITANSKY 1849 (61)). Ein schon gezielterer Hinweis über Blutfetterhöhungen bei akuter und chronischer Alkoholintoxikation stammt aus dem

Jahre 1918 (31). 1942 wird von KEEFER und FRIES in einer Untersuchung über die Fettleber eine Serumtrübung bei alkoholischer Fettleber aufgezeigt (50). Über den Alkoholgenuß als Ursache der Fettleber seien hier noch einige Zahlen genannt:
BAIER nennt 30,8 % (6), THALER in Wien 52 % (77), BÖHLE 40 % (16) der Fettlebern als alkoholbedingt.
Nun ist die Fettleber nicht die einzige Veränderung, die nach vermehrtem Alkoholgenuß auftreten kann, sondern auch der bedeutsame Einfluß auf die Serumlipide darf nicht übersehen werden (82). So wurden Triglyceriderhöhungen bei alkoholbedingter akuter Pankreatitis gefunden (3), KESSLER fand unter gleichen Bedingungen eine Erniedrigung der Lipoproteinlipase im Blut (49). In gleicher Weise werden auch in anderen Arbeiten Hyperlipoproteinämien durch Alkoholkonsum beschrieben (18, 29, 37). Je nach Autor schwanken die Angaben über das Auftreten von Hyperlipoproteinämien bei Alkoholikern zwischen 20 und 50 % (10, 12, 17, 18, 29, 73). Von Interesse ist, ob eine Veränderung der Lipoproteine bzw. Lipide des Blutes unter akuter Alkoholbelastung stattfindet. So wurden neben geringen Anstiegen der Phosphatide und gleichbleibenden Cholesterinwerten signifikante Erhöhungen der Triglyceride bei Alkoholbelastungsversuchen gefunden, die sich über 12 Stunden erstreckten (55). Auf der anderen Seite werden von RÖSSNER verminderte Eliminationswerte von Triglyceriden zwischen gesunden Patienten und solchen, die an einer Hypertriglyceridämie erkrankt sind, beschrieben (63). Derselbe Autor führte auch andere Untersuchungen über Eliminationsraten von exogen zugeführten Triglyceriden von hypothyroiden Patienten vor und nach Substitution mit Schilddrüsenhormonen durch (64). Eine andere Arbeit weist eine verminderte Eliminationsrate von Blutfetten bei intravenösem Fett-Toleranztest bei Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie nach (14). Andere beobachten bei Trübungsvergleichen von Serum eine verlangsamte Klärung von infundierten Fetten nach Alkoholbelastung (44). Hier scheint es interessant, einmal die Elimination von exogen zugeführten Fetten im Blut von gesunden Patienten mit und ohne Alkoholbelastung zu untersuchen, wobei aber nicht nur Triglyceride, Phospha-

tide und Cholesterin in den Vollseren untersucht werden, sondern das Geschehen auch in den einzelnen Lipoproteinfraktionen verfolgt werden soll.

2. METHODIK

2.1. Versuchspersonen

Die Probanden waren klinisch gesunde Männer im Alter zwischen 20 und 28 Jahren, die nicht gewohnheitsmäßig Alkohol trinken (Nichtalkoholiker). Für den Versuch jeweils mit und ohne akute Alkoholbelastung waren dieselben Versuchspersonen beteiligt.

2.2. Versuchsbedingungen

Die Probanden tranken in den zwei Tagen vor dem Versuch keinen Alkohol. Am Vorabend des Versuches wurde eine leichte, fettarme Mahlzeit eingenommen. Die Patienten absolvierten den Versuch morgens nüchtern. 30 Minuten vor Beginn des Versuches und während des gesamten Versuches befanden sich die Probanden in der Ruhelage, ebenso unterblieben Nikotingenuß und Nahrungszufuhr. Mineralwasserzufuhr in geringen Mengen war erlaubt.

2.3. Gruppenenteilung und Dosierung

Es wurden 10 Personen nüchtern und weitere 10 Personen nach Alkoholzufuhr einer Fettbelastung ausgesetzt, wobei jeweils die Gruppe geteilt wurde in 5 Personen mit geringer und 5 Personen mit erhöhter intravenöser Fettzufuhr. Die Probanden der miteinander zu vergleichenden Gruppen waren identisch. Allen Probanden wurde vor Versuchsbeginn nüchtern Blut entnommen, dann wurde

Gruppe 1: 0,5 ml Intralipid^{R} 20 % pro kg KG intravenös gegeben,

Gruppe 2: bei gleicher Intralipidzufuhr zusätzlich 1 g Äthylalkohol pro kg KG verabreicht,

Gruppe 3: 1,5 ml Intralipid^{R} 20 % pro kg KG intravenös gegeben,

Gruppe 4: bei gleicher Intralipidzufuhr zusätzlich 1 g Äthylalkohol pro kg KG verabreicht.

Die Intralipidzufuhr wurde innerhalb von 5 Minuten intravenös gegeben. Der Äthylalkohol wurde in Form von 38 Vol %igem Alkohol innerhalb von 15 Minuten verabreicht. Bei den Gruppen 2 und 4 lagen zwischen der Alkoholzufuhr und der Intralipidgabe ein Zeitraum von 1 Stunde, um eine genügend hohe Blutalkoholkonzentration bei der Fettzufuhr vorzufinden.

2.4. Blutentnahme und Lagerung

Nach der Intralipidzufuhr wurden im Verlauf von 3 Stunden Blutproben entnommen, und zwar in der ersten Stunde alle 15 Minuten, danach alle 30 Minuten. Bei den Gruppen 1 und 2 wurden nüchtern, 1 Stunde nach der Alkoholzufuhr und jeweils alle 60 Minuten nach Intralipidzufuhr 40 ml Blut entnommen, bei den übrigen Entnahmen jeweils 5 ml. Bei den Gruppen 3 und 4 wurden statt der 40 ml-Entnahme nach 180 Minuten eine kleine Blutprobe nach dieser Zeit entnommen und dafür 30 Minuten nach Intralipidzufuhr 40 ml Blut. Das Schema der Blutentnahme ist in folgender Tabelle dargestellt:

	00	0	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'
Gruppe 1		xx	x	x	x	xx	x	xx	x	xx
Gruppe 2	xx	xx	x	x	x	xx	x	xx	x	xx

Blutentnahme bei den Probandengruppen mit einer Fettbelastung von 0,5 ml Intralipid® 20 %. x = kleine Blutentnahme zur Bestimmung aus den Vollseren, xx = große Blutentnahme zur Bestimmung aus den Vollseren und den Lipoproteinfraktionen nach präparativer Ultrazentrifugation. 00 ist der Zeitpunkt vor der Alkoholzufuhr von 1 g/kg KG, der Zeitpunkt 0 liegt 60 Minuten später direkt vor der intravenösen Fettzufuhr.

	00	0	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'
Gruppe 3		xx	x	xx	x	xx	x	xx	x	x
Gruppe 4	xx	xx	x	xx	x	xx	x	xx	x	x

Blutentnahme bei den Probandengruppen mit einer Fettbelastung von 1,5 ml Intralipid® /kg KG. Bezeichnungen sonst wie oben.

Die Blutproben wurden aus einer Armvene in der Ellenbeuge entnommen, in die während der gesamten Versuchsdauer eine Verweilkanüle gelegt war. Um ein Verstopfen der Kanüle zu vermeiden, wurden nach jeder Blutentnahme 2 ml physiologische Kochsalzlösung nachgespritzt. Die Kanüle wurde danach mit einem Mandrin verschlossen. Bei einer erneuten Blutentnahme wurden die ersten 2 ml Blut verworfen. Die Blutproben wurden nach erfolgter Gerinnung 20 Minuten bei 4×10^3 U min abzentrifugiert und noch am gleichen Tage weiterverarbeitet.

2.5. Untersuchte Lipidfraktionen

Von den großen Blutentnahmen wurden bestimmt:

a) aus den Vollseren:
   1. Gesamttriglyceride
   2. Gesamtcholesterin
   3. Phosphatide

b) jeweils aus den Lipoproteinfraktionen (Chylomikronen, VLDL, LDL, HDL):
   1. Gesamttriglyceride
   2. Gesamtcholesterin
   3. Phosphatide

Bei den kleinen Blutentnahmen wurden bestimmt:
aus den Vollseren:
1. Gesamttriglyceride
2. Gesamtcholesterin
3. Phosphatide

2.6. Präparative Ultrazentrifugation

Die Entwicklung der Ultrazentrifuge geht auf SVEDBERG (76) zurück. Sie ermöglicht, Teilchen mit sehr geringen Dichteunterschieden zu trennen, indem unter dem Einfluß der Zentrifugalbeschleunigung (Winkelgeschwindigkeit im Quadrat x Abstand von der Rotationsachse), die in der Ultrazentrifuge bis zu 300 000 G betragen kann, Partikel in der sie umgebenden Lösung wandern, bis ein Dichteausgleich zwischen den Partikeln und der sie umgebenden Lösung eingetreten ist. Haben die Teilchen eine größere Dichte als das sie umgebende Lösungsmittel, so sedimentieren sie, d.h. sie entfernen sich vom Rotationsmittelpunkt weg. Der umgekehrte Vorgang heißt Flotation. GOFMAN (34) gab 1949 den Anstoß zur Verwendung der Ultrazentrifuge zur Trennung von Lipoproteinen. Die Trennung der ver-

schiedenen Fraktionen erfolgt in Salzlösungen unterschiedlicher Dichte in stufenweiser Ultrazentrifugation. Man unterscheidet mit steigender Dichte:

1. Chylomikronen
2. VLDL (very low density lipoproteins)
3. LDL (low density lipoproteins)
4. HDL (high density lipoproteins)

Diese vier Fraktionen wurden auch in der vorliegenden Arbeit getrennt. Bei der sukzessiven Abtrennung der Fraktionen stand die Beckmann-Zentrifuge, Modell L 5.50 zur Verfügung. Man benötigt weiterhin zur Fraktionierung Lösungen verschiedener Dichte:

1. Eine Stammlösung der Dichte 1,346
2. Eine Lösung der Dichte 1,063
3. Eine Lösung der Dichte 1,006

Herstellung der 1,006-Lösung:

Chemikalien: EDTA Triplex III ($C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2\ H_2O$) p.a.
NaN_3 p.a.
Merthiolat (zur Konservierung)

8,5 g NaCl., 0,5 g EDTA Triplex III, 0,1 g NaN_3 wurden unter Zusatz einer Spatelspitze Merthiolat in Aqua bidest. gelöst und in einem 1000 ml Meßkolben mit Aqua dest. ad 1000 ml aufgefüllt.

Herstellung der 1,346-Stammlösung:

Chemikalien: NaCl p.a.
KBr p.a.

153,0 g NaCl und 354,0 g KBr werden ad 1000 ml in Aqua dest. gelöst.

Herstellung 1,063-Lösung:

Nach HAVEL (41) wird die Lösung durch Mischen der 1,006-Lösung mit der 1,364-Stammlösung hergestellt:

Nach der Formel

1. $A \cdot Y + B \cdot Z = (A + B) \cdot X$

wobei A = Volumen der Dichtelösung Y

Y = 1. Dichtelösung

B = Volumen der Dichtelösung Z

Z = 2. Dichtelösung

(A + B) = Volumen der Dichtelösung X

X = gewünschte Dichtelösung

bedeuten.

Zur Herstellung von 1000 ml 1,063-Lösung ergibt sich durch Einsetzen:

1. $A \cdot 1{,}006 + B \cdot 1{,}346 = 1000\ ml \cdot 1{,}063$

Durch Einsetzen von Gleichung

2. $A = 1000\ ml - B$ in 1.

ergibt sich:

$$(1000\ ml - B) \cdot 1{,}006 + B \cdot 1{,}346 = 1000\ ml \cdot 1{,}063$$

Durch Auflösen nach B erhält man

$$B = 1000\ ml \cdot \frac{0{,}057}{0{,}340} = 167{,}65\ ml$$

Es resultiert

$$A = 832{,}35\ ml$$

Durch Mischen von 167,65 ml 1,346-Stammlösung und 832,35 ml 1,006-Dichtelösung wird 1000 ml 1,063-Dichtelösung gewonnen.

Bemerkungen:

Alle Chemikalien sollten vor der Verwendung getrocknet sein, da sonst Lösungen mit anderer Dichte entstehen. Nach der Herstellung und bei längerer Aufbewahrung muß die Dichte der Lösungen mit dem Pyknometer überprüft werden.

Abtrennung der Chylomikronen:

Rotor: Schwenkbecher Rotor SW 41
Zentrifugierröhrchen: 9/16" dia x 3 1/2"

Die Röhrchen wurden mit 11 ml Serum gefüllt und verschlossen. Die Laufzeit betrug nach maximaler Beschleunigung bei 40.000 U/min und einer Temperatur von 4° C 30 Minuten. Das Abbremsen erfolgte:
bei 40.000 U/min auf Stufe 6,
bei 5.000 U/min auf Stufe 2,
bei 2.000 U/min auf Stufe 0.
Die Chylomikronen sind nach dieser Zeit abflotiert. Sie wurden mit einer rechtwinklig gebogenen Kanüle auf einer 5 ml-Einmalspritze vorsichtig von der Oberfläche ohne Verwirbelung abgesaugt und in ein graduiertes Röhrchen gegeben. Nach 3maligem Nachspülen der Spritze mit physiologischer Kochsalzlösung wurde auf 11 ml mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt.

Abtrennung der VLDL:

Rotor: Festwinkelrotor 40.3
Zentrifugierröhrchen: 1/2" dia x 2 1/2"

Auf 5 ml Serum wurde 1 ml 1,006-Lösung geschichtet und die Röhrchen mit einem Spezialverschluß verschlossen. Die Ultrazentrifugation dauert hierbei 20 Stunden bei 4° C und 40.000 U/min.
Der Lauf wurde auf Stufe 6 beschleunigt, am Ende erfolgte der Auslauf ohne Abbremsung. Nach dem Lauf wurden die Röhrchen vorsichtig aus dem Rotor genommen und mit dem Röhrchenschneidegerät der Firma Randolph und Ryan Nr. 210 in der klaren Phase durchschnitten. In dem unteren Teil befinden sich LDL und HDL. Er wurde beiseite gestellt.

Das Röhrchenschneidegerät wurde daraufhin umgedreht und die in dem anderen Teil befindliche VLDL-Fraktion in ein graduiertes Röhrchen geschüttet, zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült und auf 5 ml gebracht. Die Fraktion kann in einem verschlossenen Röhrchen bis zu 2 Tagen im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Trennung von LDL und HDL:

Rotor und Zentrifugierröhrchen wie bei Abtrennung der VLDL.

Um LDL und HDL zu trennen, muß das Serum auf die Dichte 1,063 gebracht werden. Dazu wird die ml-Zahl der "unteren Phase" mit dem Faktor 0,2014 multipliziert, und man erhält die ml-Zahl 1,346-Stammlösung, die hinzugefügt werden muß, damit die untere Phase die Dichte 1,063 erreicht. Anschließend wird mit 1,063-Lösung auf 6 ml aufgefüllt. Diese Lösung wird in ein Zentrifugierröhrchen umgefüllt und verschlossen. Die Ultrazentrifugation läuft unter den gleichen Bedingungen wie bei der Abtrennung der VLDL.

Nach dem zweiten Lauf wurden die Röhrchen ebenfalls in der klaren Phase durchtrennt, obere und untere Phase jeweils in graduierte Meßröhrchen gegeben, zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült und auf 5 ml gebracht. Die Aufbewahrung bis zur weiteren Verarbeitung kann wie bei Trennung der VLDL erfolgen.

Bemerkungen zur Methode:

Das Arbeiten mit der Ultrazentrifuge erfordert an einigen Stellen besondere Aufmerksamkeit, wenn brauchbare Ergebnisse erzielt werden sollen. Zunächst einmal muß bedacht werden, daß durch die hohe Zentrifugalbeschleunigung ein peinlich genaues Austarieren der gefüllten Röhrchen nötig ist. Alle Röhrchen wurden auf 1 mg genau austariert, indem je nach Trennungsgang entweder Serum oder Dichtelösung mit einer feinen Spritze tropfenweise dosiert zugegeben wurde. Bei der Ultrazentrifugation im Schwenk-

becher-Rotor sollte man sich nach dem Einhängen aller Schwenkbecher noch einmal davon überzeugen, ob beide Haken des Schwenkbechers eingehakt sind. Sie müssen sich durch leichtes Antippen in Schwingungen versetzen lassen. Weiterhin muß darauf geachtet werden, daß alle Gummidichtungen mit einem Spezialfett versehen werden und dicht schließen, da sonst bei der Ultrazentrifugation im Vakuum Flüssigkeit verdampfen kann und der Rotor unwuchtig wird. Besondere Sorgfalt ist auch beim Durchschneiden der Röhrchen geboten, da hier meiner Meinung nach der Hauptverlust an Lipoprotein während der Fraktionierung zustandekommt. Wenn der obere Teil des Röhrchens durch einen verschlissenen Gummiring nicht mehr fest auf das Messer gedrückt wird, läuft ein Teil der oberen Phase aus. Unvermeidlich sind Verluste durch Haftung von Flüssigkeit aus oberer und unterer Phase an dem Messer. Zusätzlich wird durch das erforderliche Umschütten der Fraktionen auch ein geringer Teil der Lipoproteine trotz Nachspülens verlorengehen, indem Substanz an den Wandungen der verschiedenen benutzten Röhrchen haften bleibt. Auch das Abziehen des "Chylomikronenrahms" mittels einer gebogenen Spritze sollte vorher geübt werden, da es sonst in der Trennschicht leicht zu Verwirbelungen kommt, so daß entweder Chylomikronen im Serum verbleiben oder zuviel Serum mit den Chylomikronen abgesaugt wird.

2.7. Bestimmung der Triglyceride

Die Bestimmung der Triglyceride erfolgte mit der Testkombination der Firma Boehringer Mannheim GmbH, die vollenzymatisch erfolgt (Lit.: mod. nach WAHLEFELD, A.W. in H.U. BERGMEYER (13)). Der Test beruht auf folgenden Reaktionsabläufen:

$$\text{Triglyceride} \xrightarrow{\text{Lipase - Esterase}} \text{Glycerin + Fettsäuren}$$

$$\text{Glycerin + ATP} \xrightarrow{\text{GK}} \text{Glycerin-3-phosphat + ADP}$$

$$\text{ADP + PEP} \xrightarrow{\text{PK}} \text{Pyruvat + ATP}$$

$$\text{Pyruvat + NADH + H}^{+} \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Lactat + NAD}^{+}$$

Reagenzien:

1. Phosphat-Puffer 20 mmol/l; pH7
   Magnesiumsulfat 4 mmol/l
   Natrium-Dodecylsulfat 0,35 mmol/l
2. NADH/ATP/PEP 10 mmol/l; 22 mmol/l; 18 mmol/l
3. LDH/PK ≥ 300 U/ml; ≥ 50 U/ml
   Lipase/Esterase ≥ 4000 U/ml ; ≥ 30 U/ml
4. GK ≥ 150 U/ml

Das Reaktionsgemisch, das bei 4° C dreißig Stunden haltbar ist, setzt sich aus den Reagenzien 1 + 2 + 3 im Verhältnis 10 + 0,2 + 0,2 zusammen.
Es wurden angesetzt:
als Probe: 0,02 ml Serum + 1 ml Gemisch + 0,005 ml GK
als Leerwert: 0,02 ml Serum + 1 ml Gemisch
Es wurde kräftig geschüttelt und 10 min stehengelassen.
Dann wurde im Eppendorf-Digitalphotometer bei 366 nm gegen Leerwert gemessen.

2.8. Bestimmung des Cholesterins

Das Cholesterin im Serum wurde durch einen enzymatischen Farbtest der Firma Boehringer Mannheim GmbH durchgeführt (Lit.: n. RÖSCHLAU (62)).

Testprinzip:

$$\text{Cholesterinester} + H_2O \xrightarrow{\text{Cholesterinesterase}} \text{Cholesterin} + \text{Fettsäure}$$

$$\text{Cholesterin} + O_2 \xrightarrow{\text{Cholesterinoxydase}} \Delta^4 \text{ Cholestenon} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + CH_3OH \xrightarrow{\text{Katalase}} HCHO + 2\ H_2O$$

$$HCHO + \text{Acetylaceton} + NH_3 \longrightarrow 3,5\ \text{Diacetyl-1,4-dihydrolutidin} + 3\ H_2O$$

Reagenzien:

1. Puffer (Ammoniumphosphat) 0,6 mol/l, pH 7
   Methanol, Katalase 1,7 mol/l; ≥ 700 U/ml
2. Acetylaceton/Methanol 0,42 mol/l; 2,5 mol/l
   Hydroxypolyäthoxydodecan 2,1 %
3. Cholesterinesterase ≥ 7 U/ml
4. Cholesterinoxydase ≥ 4 U/ml

Das Cholesterinreagenz wird aus den Reagenzien 1 + 2 + 3 im Verhältnis 25 + 1,25 + 0,1 angesetzt. Die Haltbarkeit beträgt bei + 4° C sechs Tage. Bei der Bestimmung wurde zunächst 0,05 ml Serum mit 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung gemischt. Hierzu wurde

als Probe: 0,05 ml Serumverdünnung + 1 ml Reagenz + 0,01 ml Lösung 4
als Leerwert: 0,05 ml Serumverdünnung + 1 ml Reagenz

gegeben, gemischt und 60 min im Wasserbeid bei 37° C inkubiert.
Die Messung erfolgte im Eppendorf-Digitalphotometer 6115 S bei 405 nm.

2.9. Bestimmung der Phosphatide

Die Bestimmung der Phosphatide erfolgt durch die Phosphoranalyse nach BARTLETT (11) aus dem modifizierten Folch-Extrakt (33), der nach ALLEN (4) durch Veraschung gewonnen wurde.

Chemikalien:

Chloroform p.a.
Methanol p.a.
Natriumchlorid p.a.
Ammoniummolybdat p.a.
Natriumsulfit p.a.
Natriumpyrosulfit p.a.
1-Amino-2-naphthol-4-sulfonsäure p.a.
Kaliumhydrogenphosphat p.a.
10 n Schwefelsäure p.a.
Perchlorsäure 70 % p.a.

Reagenzien:

a) Ammoniummolybdat 0,22 % (2,2 g ad 1000 ml Aqua dest.)

b) Reduktionsreagenz nach FISKE und SUBBA ROW (32):
0,5 g 1-Amino-2-naphthol-4-sulfonsäure und 2 g wasserfreies Natriumsulfit werden unter Rühren zu 200 ml 13,7 %iger Natriumpyrosulfitlösung gegeben, filtriert und in dunkler Flasche im Kühlschrank aufbewahrt. Die Natriumpyrosulfitlösung muß frisch hergestellt sein.

c) Anorganischer Phosphatstandard:
Kaliumhydrogenphosphat wird über Nacht in einer Trockenpistole über Phosphorpentoxid getrocknet. Hiervon wurde in einem Meßkolben 0,3509 g in Aqua dest. gelöst, 10 ml 10 n-H_2SO_4 zugegeben und ad 1000 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Diese Lösung enthält in 10 ml 0,8 mg Phosphor. Sie ist unbegrenzt haltbar.

Durchführung der Phosphatidbestimmung:

0,5 ml Serum wurden in einem Schliffstopfenglas mit 16,5 ml Chloroform und 8,5 ml Methanol versetzt, geschüttelt und filtriert. Zu 20 ml des Filtrats wurden in einem Schütteltrichter 40 ml gesättigte NaCl-Lösung gegeben, kräftig geschüttelt und nach 30 Minuten die Chloroformphase abfiltriert. In dieser Phase befinden sich die Phosphatide, während die anorganischen Phosphate des Serums im Methanol-NaCl-Wasser-Gemisch zurückbleiben. Die weitere Bestimmung wird als Doppelbestimmung durchgeführt. In je 2 Reagenzgläser werden 0,5 ml Chloroformphase gegeben, 10 Minuten bei 70° C im Wasserbad eingedampft, mit 0,4 ml Perchlorsäure versetzt und im Sandbad bei 180° C 60 Minuten lang verascht. Nach dem Abkühlen werden in jedes Reagenzglas 4,6 ml Ammoniummolybdat-Lösung und 0,4 ml Reduktionsreagenz pipettiert und geschüttelt, danach 7 Minuten in ein kochendes Wasserbad gestellt und die Extinktion gegen Leerwert bei 830 μ und 1 cm Schichtdicke im Spektralphotometer Zeiss gemessen.

Es wurden pro 15 Doppelbestimmungen zwei Leerwerte (alle Reagentien außer der Chloroformphase, stattdessen Chloroform p.a.) und drei Standardwerte mitgeführt. Dazu wurden 2,5 ml Reagenz c) (anorganischer Phosphatstandard) ad 50 ml in einem Meßkolben mit Aqua dest. aufgefüllt (Tagesstandard). In 3 Reagenzgläser wurden je 0,5 ml Tagesstandard pipettiert und 15 Minuten länger als die Chloroformphase im Wasserbad bei 70° C eingedampft, dann weiter wie die übrigen Proben behandelt.

Berechnung:

Die Extinktion wird nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz berechnet:

1. $$\frac{C_p}{C_{St}} = \frac{E_p}{E_{St}}$$

wobei C_p = Konzentration der Probe
C_{St} = Konzentration des Standards
E_p = Extinktion der Probe
E_{St} = Extinktion des Standards bedeuten

Durch Umformung ergibt sich:

2. $$C_p = \frac{E_p}{E_{St}} \cdot C_{St}$$

Da das Serum durch die Extraktion verdünnt wurde, folgt:

3. $$P/ml\ Serum = \frac{E_p}{E_{St}} \cdot 4 \cdot 32$$

In mg% ergibt das:

4. $$mg\%\ Phosphor = \frac{E_p}{E_{St}} \cdot 4 \cdot 32 \cdot 0,1$$

Den Phosphorgehalt als Lecithin erhält man durch Multiplikation mit 25:

5. $$mg\%\ Phosphatide = \frac{E_p}{E_{St}} \cdot 25 \cdot 4 \cdot 32 \cdot 0,1$$

$$= \frac{E_p}{E_{St}} \cdot 320$$

Bemerkungen zur Methode:

Die Phosphatidbestimmung ist sehr empfindlich. Spuren von Verunreinigungen machen die Werte sofort unbrauchbar. Deswegen müssen alle verwendeten Geräte sorgfältig mehrmals mit Aqua dest. nachgespült werden. Vor allen Dingen machte zunächst Staubeinfall bei der 60minütigen Erhitzung im Sandbad viele Werte unbrauchbar, was sich nach Veraschung in einem geschlossenen Abzug beseitigen ließ. Da Ammoniummolybdatreagenz und Reduktionsreagenz im Überschuß zugegeben werden, machen sich hier kleine Pipettierfehler nicht bemerkbar. Das gleiche gilt für die Zugabe von Perchlorsäure.

3. STATISTIK

Es wurde der t-Test im Vergleich zweier abhängiger Stichproben angewendet. Von den einander zugeordneten Meßwerten wurde die Differenz d gebildet. Die Prüfgröße t wird dann nach der Formel:

$$t = \frac{\sum d}{\frac{n \cdot \sum d^2 - (\sum d^2)}{n - 1}}$$

ermittelt.

Hierbei stellt n die Zahl der Meßwertpaare dar. Die Größe t ist mit n - 1 Freiheitsgraden verteilt. Hieraus berechnet sich die Irrtumswahrscheinlichkeit. Durch Vereinbarung spricht man dann von signifikanten Unterschieden, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 5\ \%$ ist. Der Mittelwert wird nach der Formel:

$$x = \frac{\sum_{i=1}^{n} \cdot x_i}{n}$$

berechnet.

Die Streuung des Mittelwertes wird nach der Formel:

$$S_m = \frac{S_e}{\sqrt{n}}$$

ermittelt; hierbei erhält man S_e durch Anwendung der Formel:

$$S_e = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} \cdot (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

4. ERGEBNISSE

Es wurden die Kurvenverläufe aus den Werten der Triglyceride, des Cholesterins und der Phosphatide aus den Vollseren und den Lipoproteinfraktionen gezeichnet und ausgewertet.

4.1. Triglyceride

Wie erwartet, erreichen bei allen Gruppen die Werte der Triglyceride in den Seren nach der Fettinjektion einen Höhepunkt, um dann in einer logarithmischen Funktion abzufallen (s. auch 14, 19, 20).
Nach der Injektion von 1,5 g Intralipid^{R}/kg KG ist der Plasmaspiegel natürlich höher als bei den Injektionen von 0,5 g Intralipid^{R}/kg KG, allerdings steigt er nicht auf den dreifachen Wert an, sondern liegt mehr als viermal so hoch (94,0 zu 186,6; 106,6 zu 524,4 mg/100 ml). Allerdings konnte, und dieses war die eigentliche Fragestellung, bei beiden Fettkonzentrationen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, die unter akuter Alkoholbelastung standen, und den Gruppen, die ohne Alkoholzufuhr waren, festgestellt werden.

Chylomikronen:
Bei den Chylomikronen ist, wie auch schon von HALLBERG (39) beschrieben, ebenfalls nach einem initialen Maximum ein Abfall festzustellen, bei dem allerdings bei den "Alkohol"-Gruppen im Gegensatz zu (44) kein verzögerter Chylomikronenabbau beobachtet wird. Der Anstieg der Chylomikronen war natürlich zu erwarten, da wir den Intralipidbolus zunächst als Chylomikronen im Blut wiederfinden (79). Der gesamte Anstieg der Triglyceride in den Vollseren rekrutiert sich aus dem Anstieg der Chylomikronen, ebenso der relativ schnelle Abfall, der aus der Halbwertszeit der Chylomikronen, die 2 bis 25 Minuten beträgt (78), hervorgeht.

VLDL:
Die VLDL zeigen allgemein über die Versuchsdauer eine schwach ansteigende Tendenz (s. auch 79), wobei der Anstieg der Gruppen mit 1,5 ml Intralipid^{R}/kg KG größer ist als der mit 0,5 ml Intralipid^{R}/kg KG. Zwischen "Alkohol"- und "Nichtalkohol"-Gruppen ist kein signifikanter Unterschied vorhanden.

LDL und HDL:
Diese Fraktionen zeigen bei der Fettbelastung von 0,5 ml Intralipid^{R}/kg KG keine Veränderung, bei der höheren Fettdosierung scheint eine leichte Erhöhung nach der Injektion einzutreten, die jedoch im Versuchsverlauf wieder abfällt und auch keine Alkoholabhängigkeit zeigt.

4.2. Cholesterin

Hier zeigt sich innerhalb aller Gruppen keine Veränderung, wie auch von GRANDE (35) und JONES (47) aufgezeigt wurde.

4.3. Phosphatide

Auch hier zeigen sich in allen Fraktionen keine alkoholabhängigen Wertveränderungen (s. auch 47), allerdings zeigen sich in den Gruppen mit der höheren Fettdosierung schwache Phosphatidanstiege in der Chylomikronenfraktion. Sie sind wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß Intralipid^{R} 1,2 % Lecithin enthält.

	00	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'
0,5		94,0 ± 13,04	186,6 ± 13,83	158,6 ± 11,67	135,2 ± 18,29	125,4 ± 19,58	113,6 ± 14,98	114,4 ± 31,21	107,8 ± 29,78	118,6 ± 28,45
0,5 A	95,8 ± 15,06	100,6 ± 14,40	196,4 ± 38,16	151,6 ± 25,67	131,2 ± 32,85	120,6 ± 28,63	113,8 ± 33,39	110,8 ± 39,68	104,6 ± 35,72	116,0 ± 32,37
1,5		106,6 ± 32,38	524,4 ± 69,44	393,8 ± 90,51	345,4 ± 83,43	286,2 ± 76,24	221,0 ± 78,54	160,6 ± 58,60	148,6 ± 60,02	134,0 ± 49,92
1,5 A	101,6 ± 55,06	113,4 ± 58,96	535,2 ±111,61	390,2 ±118,86	337,0 ±118,74	261,0 ±101,43	204,6 ± 86,73	159,8 ± 65,31	148,4 ± 76,22	132,2 ± 65,26

Tab. 1: Mittelwerte der Triglyceride in mg/100 ml der Vollseren

0,5 = Werte nach Injektion von 0,5 ml Intralipid^{R} 20 %/kg KG;

0,5 A = zusätzliche Belastung durch 1 g/kg KG Äthylalkohol.

1,5 = Werte nach Injektion von 1,5 ml Intralipid ^{R} 20 %/kg KG;

1,5 A = zusätzliche Belastung von 1 g Äthylalkohol/kg KG.

	00	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'
0,5		171,8 ± 36,74	171,4 ± 36,72	171,8 ± 36,44	171,2 ± 37,81	170,0 ± 40,75	168,4 ± 40,13	167,6 ± 41,36	169,0 ± 39,77	168,8 ± 37,97
0,5 A	164,4 ± 31,48	166,4 ± 42,57	167,0 ± 34,55	169,0 ± 36,24	166,4 ± 37,28	171,4 ± 36,07	168,0 ± 33,99	166,2 ± 32,82	169,4 ± 34,35	170,4 ± 34,80
1,5		168,0 ± 39,71	166,4 ± 38,87	162,6 ± 37,88	164,2 ± 38,67	163,0 ± 36,63	164,4 ± 35,54	163,4 ± 39,73	164,2 ± 38,25	163,8 ± 35,03
1,5 A	178,8 ± 46,27	167,0 ± 42,10	174,8 ± 47,75	166,0 ± 47,62	173,2 ± 42,09	173,0 ± 45,85	172,8 ± 43,72	171,2 ± 48,64	171,4 ± 47,44	175,2 ± 51,55

Tab. 2: Mittelwerte des Cholesterins in mg/100 ml der Vollseren
Bezeichnung der Intralipid ^{R}- und Alkoholzufuhr wie in Tab. 1

	00	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'
0,5		170,8 ± 38,82	170,4 ± 33,59	176,8 ± 32,39	175,2 ± 28,75	172,4 ± 34,05	174,0 ± 30,84	169,0 ± 41,78	165,2 ± 37,49	162,0 ± 24,48
0,5 A	164,4 ± 45,24	159,6 ± 45,98	170,2 ± 39,20	162,4 ± 42,41	167,0 ± 40,13	166,8 ± 39,34	161,2 ± 32,51	165,2 ± 38,45	159,8 ± 31,37	160,0 ± 35,41
1,5		181,4 ± 26,99	183,2 ± 29,18	184,6 ± 26,15	184,0 ± 26,12	185,6 ± 23,44	181,6 ± 24,91	179,8 ± 27,88	182,8 ± 27,27	181,0 ± 25,13
1,5 A	184,4 ± 39,28	181,2 ± 40,52	187,2 ± 37,25	193,4 ± 48,78	187,8 ± 37,52	188,6 ± 39,12	184,8 ± 40,42	192,4 ± 45,42	189,4 ± 40,60	188,6 ± 44,23

Tab. 3: Mittelwerte der Phosphatide in mg/100 ml der Vollseren.
Bezeichnung der Intralipid ® - und Alkoholzufuhr wie in Tab. 1

		00	0	60'	120'	180'
Chyl.	0,5		11,0 ± 4,47	21,6 ± 6,07	14,6 ± 8,35	15,4 ± 6,91
	0,5 A	10,6 ± 5,22	11,8 ± 1,92	23,2 ± 7,16	16,6 ± 5,46	11,8 ± 6,22
VLDL	0,5		40,6 ± 8,17	60,2 ± 13,48	52,8 ± 16,98	50,8 ± 18,70
	0,5 A	33,2 ± 12,07	39,6 ± 7,67	44,8 ± 14,10	49,8 ± 17,18	54,0 ± 21,21
LDL	0,5		21,0 ± 2,92	22,0 ± 6,44	19,8 ± 4,82	21,2 ± 3,27
	0,5 A	18,0 ± 2,83	20,2 ± 3,11	21,2 ± 4,32	19,6 ± 1,82	22,0 ± 3,67
HDL	0,5		16,4 ± 2,07	15,2 ± 3,35	13,4 ± 4,45	14,6 ± 2,61
	0,5 A	14,6 ± 3,36	17,2 ± 6,42	17,2 ± 2,68	14,0 ± 2,65	13,4 ± 2,70

Tab. 4: Mittelwerte der Triglyceride (in mg/100 ml) der einzelnen Lipoproteinfraktionen, jeweils ohne und mit Alkoholbelastung (1 g/kg KG) nach einer Intralipid® 20 %-Injektion von 0,5 ml/kg KG (in mg/100 ml)

		00	0	30'	60'	120'
Chyl.	1,5		13,0 ± 4,00	224,4 ± 51,93	139,0 ± 53,62	42,0 ± 24,81
	1,5 A	10,6 ± 9,74	19,4 ± 15,34	218,2 ± 47,89	136,2 ± 49,12	40,6 ± 27,46
VLDL	1,5		53,2 ± 22,58	68,8 ± 21,32	73,4 ± 22,55	85,6 ± 33,45
	1,5 A	43,2 ± 26,34	50,4 ± 26,75	64,4 ± 21,45	66,8 ± 22,53	70,2 ± 22,65
LDL	1,5		13,6 ± 6,77	24,0 ± 5,79	19,0 ± 5,70	16,8 ± 7,12
	1,5 A	19,8 ± 10,89	21,8 ± 8,32	28,8 ± 14,89	23,2 ± 10,69	19,4 ± 8,20
HDL	1,5		17,2 ± 8,41	30,4 ± 8,11	29,2 ± 11,69	21,6 ± 8,96
	1,5 A	20,4 ± 8,23	19,8 ± 7,79	33,0 ± 12,17	32,6 ± 12,93	25,8 ± 6,50

Tab. 5: Mittelwerte der Triglyceride (in mg/100 ml) der einzelnen Lipoproteinfraktonen, jeweils ohne und mit Alkoholbelastung (1 g/ kg KG) nach einer Intralipid ^{R} 20 % - Injektion von 1,5 ml/kg KG (in mg/100 ml)

		00	0	60'	120'	180'
Chyl.	0,5		9,6 ± 6,95	10,8 ± 7,19	7,6 ± 5,90	7,4 ± 5,86
	0,5 A	4,6 ± 2,70	5,4 ± 4,04	8,0 ± 4,85	8,6 ± 3,44	6,6 ± 1,52
VLDL	0,5		11,2 ± 4,09	13,0 ± 9,19	13,0 ± 6,89	11,2 ± 6,38
	0,5 A	11,2 ± 8,73	16,2 ± 12,34	15,0 ± 6,12	14,0 ± 7,28	15,2 ± 5,67
LDL	0,5		103,8 ± 27,69	97,6 ± 32,97	94,6 ± 37,59	99,0 ± 36,54
	0,5 A	103,6 ± 34,85	101,0 ± 36,93	101,4 ± 33,83	103,6 ± 33,41	109,2 ± 32,65
HDL	0,5		45,8 ± 11,95	43,8 ± 11,73	44,8 ± 12,91	42,2 ± 12,83
	0,5 A	49,0 ± 12,63	47,8 ± 11,03	49,6 ± 9,63	45,2 ± 13,83	50,4 ± 13,69

Tab. 6: Mittelwerte des Cholesterins (in mg/100 ml) der einzelnen Lipoproteinfraktionen, jeweils ohne und mit Alkoholbelastung (1 g/kg KG) nach einer Intralipid ^{R} 20 %-Injektion von 0,5 ml/kg KG (in mg/100 ml)

		00	0	30'	60'	120'
Chyl.	1,5		9,6 ± 4,22	27,0 ± 9,38	22,4 ± 4,93	14,4 ± 3,78
	1,5 A	10,0 ± 3,94	8,8 ± 6,87	24,6 ± 12,60	22,4 ± 13,79	11,2 ± 6,42
VLDL	1,5		14,8 ± 5,54	14,8 ± 5,26	15,4 ± 4,83	18,4 ± 6,88
	1,5 A	14,0 ± 15,60	16,4 ± 12,92	17,2 ± 11,23	15,0 ± 11,51	17,0 ± 10,20
LDL	1,5		89,6 ± 21,45	82,8 ± 21,39	87,0 ± 25,18	84,2 ± 26,87
	1,5 A	97,8 ± 29,02	96,0 ± 31,91	92,6 ± 25,54	96,0 ± 28,11	90,4 ± 29,69
HDL	1,5		59,0 ± 15,89	53,4 ± 16,23	55,4 ± 15,01	55,6 ± 14,05
	1,5 A	62,4 ± 12,07	55,2 ± 14,34	53,0 ± 10,72	55,0 ± 8,80	50,6 ± 10,04

Tab. 7: Mittelwerte des Cholesterins (in mg/100 ml) der einzelnen Lipoproteinfraktionen, jeweils ohne und mit Alkoholbelastung (1 g/kg KG) nach einer Intralipid ® 20 %-Injektion von 1,5 ml/kg KG

		00	0	60'	120'	180'
Chyl.	0,5		4,2 ± 2,17	8,4 ± 2,30	7,2 ± 1,48	4,4 ± 2,30
	0,5 A	3,8 ± 3,96	4,4 ± 3,13	7,2 ± 3,83	8,2 ± 1,79	7,8 ± 2,59
VLDL	0,5		21,0 ± 4,53	24,4 ± 12,78	23,4 ± 7,37	17,0 ± 5,34
	0,5 A	15,6 ± 3,85	14,6 ± 4,72	18,0 ± 5,83	18,8 ± 5,07	18,4 ± 3,91
LDL	0,5		64,8 ± 23,89	67,4 ± 20,33	64,2 ± 14,87	65,8 ± 12,79
	0,5 A	53,0 ± 11,96	45,2 ± 23,81	55,0 ± 24,01	49,8 ± 13,63	50,0 ± 13,71
HDL	0,5		86,0 ± 17,28	80,8 ± 24,54	76,8 ± 22,86	75,2 ± 16,57
	0,5 A	81,4 ± 31,70	80,8 ± 31,30	82,4 ± 30,42	83,4 ± 30,88	84,0 ± 25,15

Tab. 8: Mittelwerte der Phosphatide in mg/100 ml der einzelnen Lipoproteinfraktionen, jeweils ohne und mit Alkoholbelastung (1 g/kg KG) nach einer Intralipid R 20 %-Injektion von 0,5 ml/kg KG

		00	0	30'	60'	120'
Chyl.	1,5		20,0 + 13,27	36,0 ± 23,02	33,6 ± 18,64	31,4 ± 22,77
	1,5 A	17,4 ± 7,96	17,6 ± 6,66	32,6 ± 15,45	30,0 ± 12,63	22,0 ± 10,68
VLDL	1,5		19,0 ± 5,00	22,6 ± 8,26	23,8 ± 11,69	21,2 ± 8,17
	1,5 A	21,0 ± 5,24	23,6 ± 5,64	23,4 ± 7,83	22,4 ± 3,78	26,0 ± 6,28
LDL	1,5		62,2 ± 19,75	59,6 ± 20,42	66,0 ± 17,09	62,4 ± 18,17
	1,5 A	56,6 ± 21,44	57,6 ± 22,39	56,4 ± 21,88	57,4 ± 16,50	55,4 ± 17,90
HDL	1,5		93,6 ± 14,94	97,2 ± 9,36	97,8 ± 19,84	99,2 ± 25,55
	1,5 A	92,6 ± 19,88	91,2 ± 16,57	96,2 ± 22,08	95,8 ± 18,55	95,0 ± 18,96

Tab. 9: Mittelwerte der Phosphatide in mg/100 ml der einzelnen Lipoproteinfraktionen, jeweils ohne und mit Alkoholbelastung (1 g/kg KG) nach einer Intralipid ^{R} 20 %-Injektion von 1,5 ml/kg KG

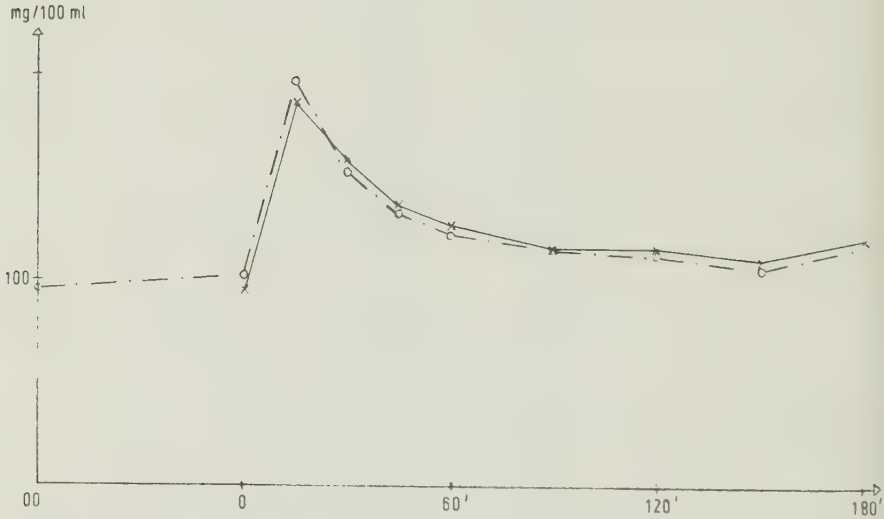


Abb. 1: Verlauf der Mittelwerte der Triglyceride nach Injektion von 0,5 ml Intralipid^{R} 20 %/kg KG. Alkoholgruppe (—·—). Nüchternkontrollgruppe (×———×).

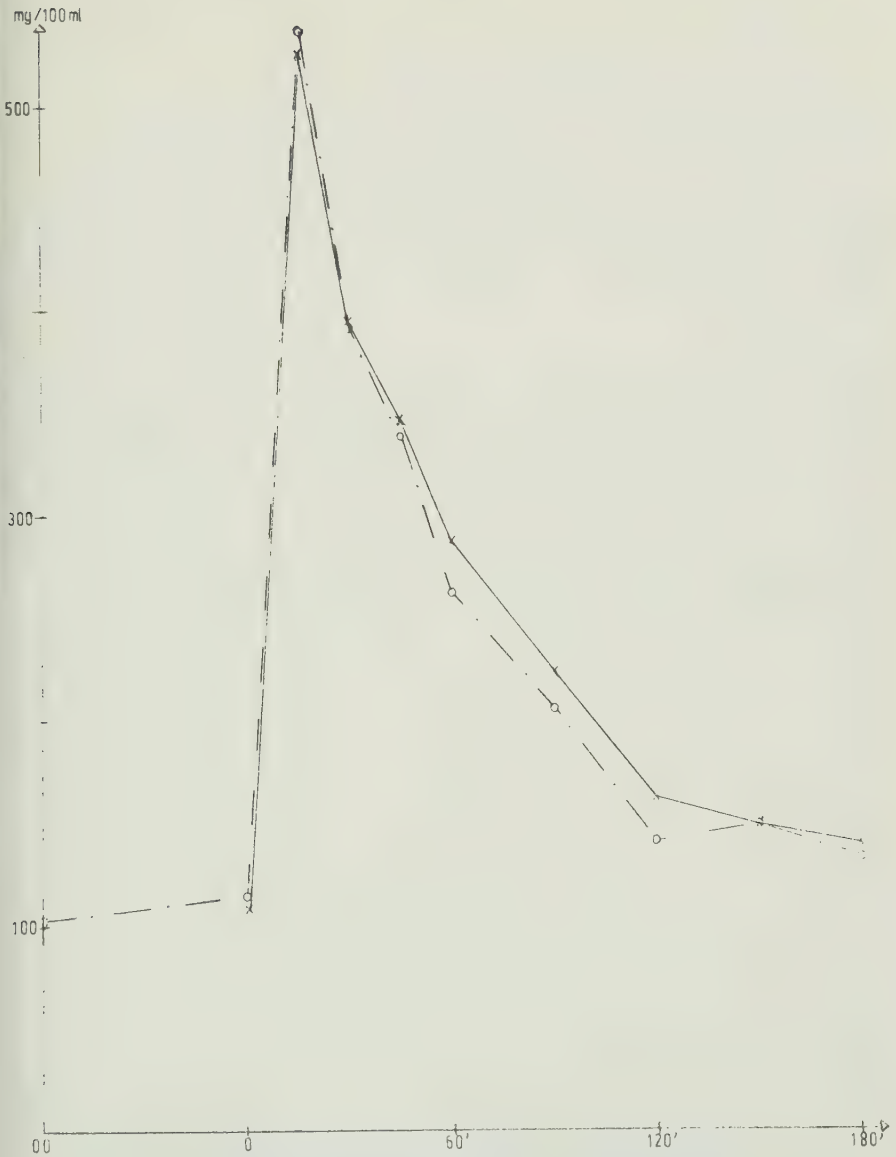


Abb. 2: Verlauf der Mittelwerte der Triglyceride nach Injektion von 1,5 ml Intralipid^{R} 20 %/kg KG. Alkoholgruppe (o— · —o), Nüchternkontrollgruppe (×————×).

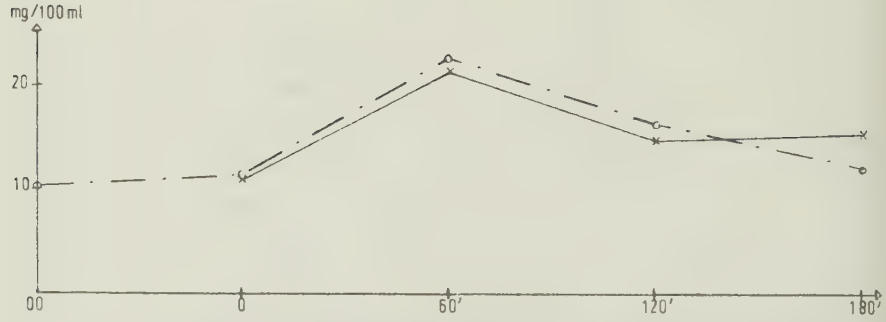


Abb. 3: Verlauf der Mittelwerte der Triglyceride aus der Chylomikronenfraktion nach Injektion von 0,5 ml Intralipid^{R} 20 %/kg KG. Alkoholgruppe (o— · —o), Nüchternkontrollgruppe (×————×).

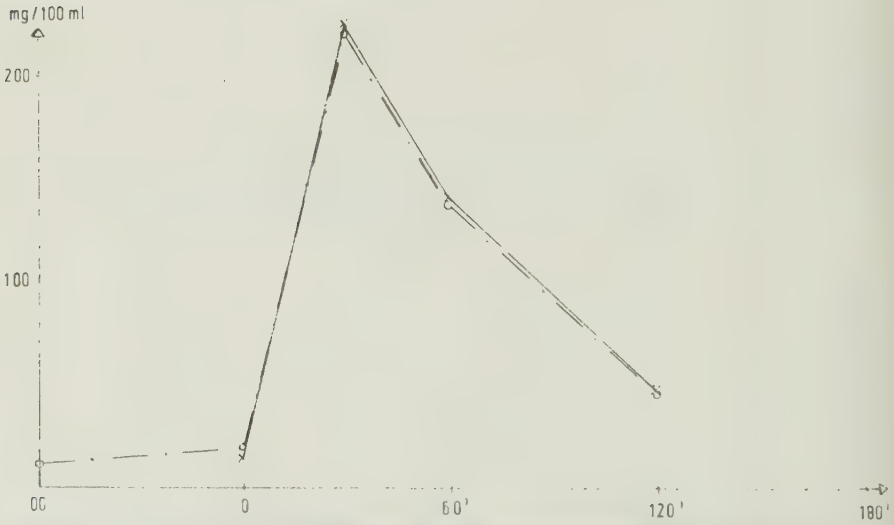


Abb. 4: Verlauf der Mittelwerte der Triglyceride aus der Chylomikronenfraktion nach Injektion von 1,5 ml Intralipid^{R} 20 %/kg KG. Alkoholgruppe (o— · —o), Nüchternkontrollgruppe (×————×).

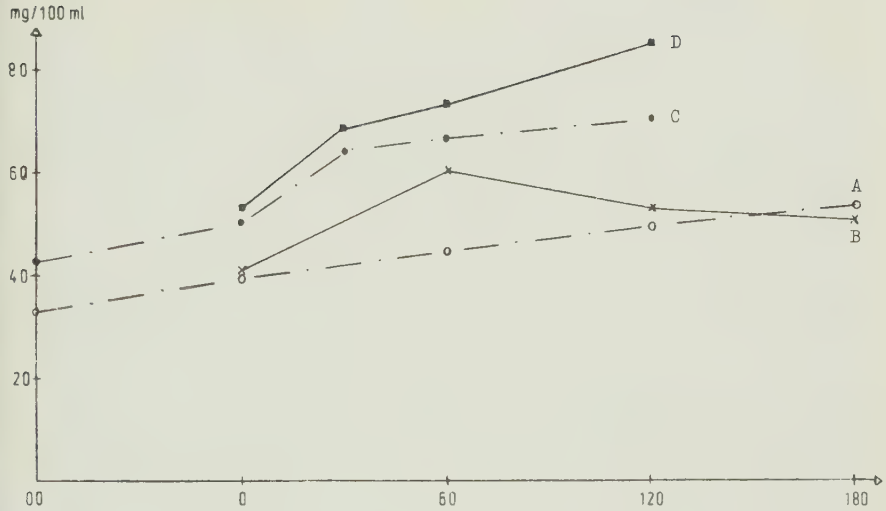


Abb. 5: Verlauf der Mittelwerte der Triglyceride der VLDL-Fraktion nach Injektion von 0,5 ml (A,B) und 1,5 ml (C,D) Intralipid^{R} 20 %/kg KG. Alkoholgruppe (o— · —o), Nüchternkontrollgruppe (×——×).

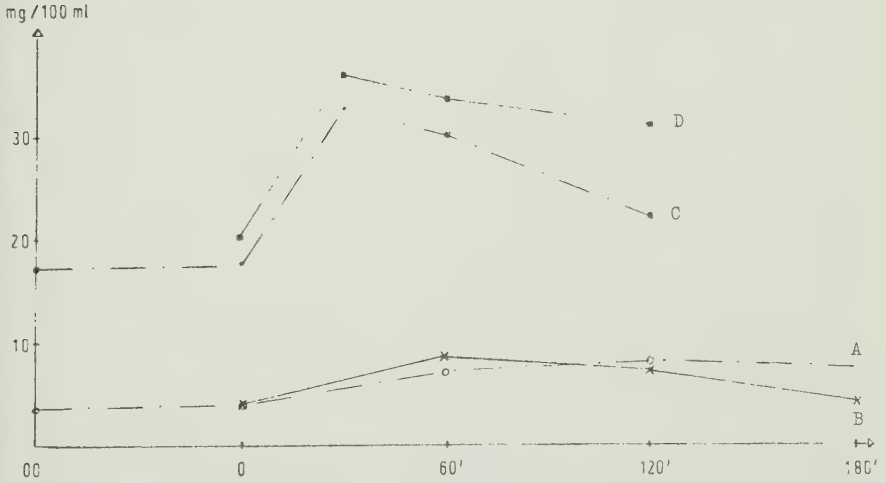


Abb. 6: Verlauf der Mittelwerte der Phosphatide aus der Chylomikronenfraktion nach Injektion von 0,5 ml (A,B) und 1,5 ml (C,D) Intralipid^{R} 20 %/kg KG. Alkoholgruppe (o— · —o), Nüchternkontrollgruppe (×——×).

5. DISKUSSION

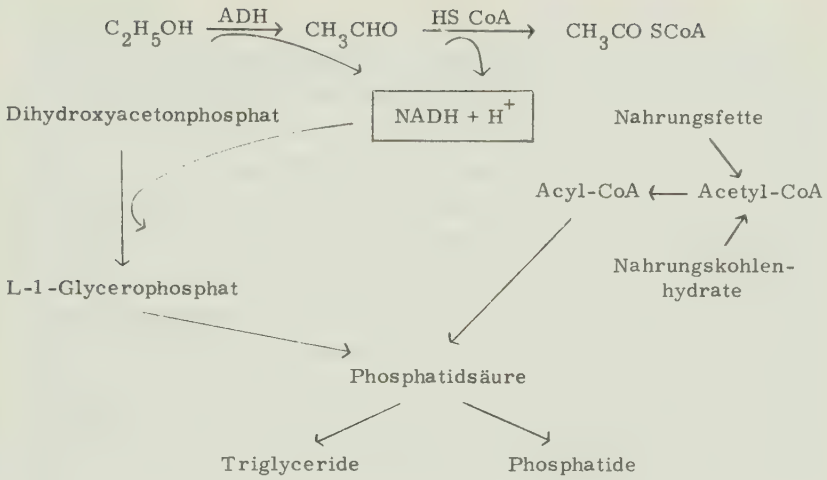
Es wurden schon von vielen Autoren Fettbelastungsversuche durchgeführt (1, 5, 7, 22, 23, 27, 26, 40, 42, 60, 69, 14, 64, 19, 75). Sie dienten der Untersuchung von verschiedenen Krankheitsbildern wie z. B. der Arteriosklerose (69, 72), Pankreaserkrankungen (68, 28), Lebererkrankungen (75) und Schilddrüsenunterfunktion (64). Neben Forderungen an die Voraussetzungen, die mehr oder weniger einheitlich sind, wie Nüchternheit des Patienten, Einnahme einer leichten, fettarmen Mahlzeit am Vorabend, unterscheiden sich diese Belastungstests grundsätzlich in der Art der Fettzuführung. So kann einmal das Fett oral zugeführt werden (26, 28), wobei auch auf andere Nahrungsbestandteile, die in dem Testmahl enthalten sein können, wie Kohlenhydrate, geachtet werden muß, da diese die Ergebnisse verändern können. Sie können z. B. die Resorption erschweren (68) oder eine Abschwächung hervorrufen (26, 2). Obwohl diese Tests natürlich Hinweise auf die Verdaulichkeit der Fette, die Resorption und auch auf die Funktionsfähigkeit der fettverwertenden Organe geben können, so sichert doch für andere Untersuchungen eine intravenöse Fettzufuhr die Kenntnis über die Höhe der im Blut vorhandenen Fette zu einem ganz bestimmten Zeitpunkt, was wichtig ist, wenn kinematische Berechnungen über den Abbau von Fetten gemacht und Schwankungen durch unterschiedliche Resorptionsdauer vermieden werden sollen. So wurden auch bei den Untersuchungen von alkoholbedingten Veränderungen der Plasmalipide eine orale Zufuhr von Fett (55) und Kohlenhydraten (55, 70) vorgenommen. Andere Autoren untersuchten die Lipoproteine bei hypothyreoten Patienten (64) und solchen, die eine Hypertriglyceridämie aufwiesen (14), nach standardisierter intravenöser Fettzufuhr, auch intravenöser Fett-Toleranztest (IVFTT) genannt (19). Meistens wird hierzu die Fettemulsion Intralipid ^{R} in 10- oder 20 %iger Konzentration verwendet und Dosen von 0,5 bis 1,5 g pro kg KG als Bolus oder als Infusion verabreicht (14, 64, 19). Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, daß Intralipid 1,2 % Lecithin enthält, was sich bei hohen Dosen in einer Steigerung der Phosphatid-Werte bei den Chylo-

mikronen, die allerdings nicht erheblich ist, bemerkbar machen kann, was auch in der vorliegenden Arbeit vorzuliegen scheint. Die intravenöse Gabe von Fett bedeutet zugleich, daß das Maximum des Lipoproteinspiegels, in diesem Fall zunächst aus Chylomikronen bestehend, durch unterschiedliche Resorption nach oraler Zufuhr von Fetten bei verschiedenen Patienten bedingt, nicht zeitlich differiert. Wir haben hier ein zeitlich genau festgelegtes Maximum, natürlich direkt nach dem intravenösen Bolus. Weiterhin ist die Verteilung der Teilchengröße der zirkulierenden Chylomikronen bei allen Patienten gleich, sie entspricht nämlich der Teilchengrößenverteilung der Emulsion, was eine weitere Konstante bei der Abbaugeschwindigkeit bei verschiedenen Patienten bedeutet, denn durch die 12- bis 14stündige Nahrungskarenz der gesunden Probanden sind praktisch keine Chylomikronen intestinaler Herkunft mehr vorhanden. Es lassen sich somit durch den intravenösen Fett-Toleranztest mit Intralipid^{R} mehrere Konstanten in einen Lipidtest miteinbringen und somit die Zahl der variablen Größen verringern. Bei der Aufbewahrung von Plasmaproben und der korrespondierenden Intralipid^{R}-Emulsion über 2 Wochen bei 4^{o} C ließ sich nach CARLSON und RÖSSNER (19) keine Erhöhung des methodischen Fehlers signifikant nachweisen, was für die Haltbarkeit der emulgierten Phase spricht und damit eine Reproduzierbarkeit des Testes ermöglicht.

Nun liegen Arbeiten vor, die zum Teil nach oraler Zufuhr von Fett in Form einer Mahlzeit (55, 26) oder auch durch intravenöse Fettzufuhr (44, 70) die Wirkung von Alkohol untersuchen.

Unter Alkoholbelastung wird dort eine Erhöhung der freien Fettsäuren nach zum Teil initialer Erniedrigung festgestellt (70). Dieses ist durch den vermehrten Einbau von freien Fettsäuren in Plasmatriglyceride zu erklären, wobei zunächst freie Fettsäuren aus dem Plasma verwandt werden, daher der initiale Abfall, dann jedoch kompensatorisch aus dem peripheren Fettgewebe eine freie Fettsäuremobilisation eintritt, die die nachfolgende Erhöhung bewirkt. Auch durch die Wirkung von Alkohol auf die Adrenalin- bzw. Noradrenalinausschüttung kann es zu einer Erhöhung des freien Fettsäurespiegels im Plasma kommen. Dies trifft nach BÖHLE et al. (16) vor

allem auf größere Mengen von Alkoholzufuhr zu, die über die Wirkung auf das sympathicoadrenale System eine vermehrte Lipolyse und damit das Auftreten von freien Fettsäuren bewirken. Dafür spricht, daß alkoholbedingte Triglycerideinlagerungen in die Leber bzw. Hypertriglyceridämie durch ß-Blockade (30) oder Hypophysektomie (65) verhindert werden können. Ähnliche Befunde werden auch von PERMAN (58) beschrieben. Ebenso wird in anderen Arbeiten unter Alkoholbelastung ein Ansteigen der Triglyceridwerte beschrieben (55, 70, 47, 66). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte eine Stunde nach Alkoholaufnahme eine geringe Vermehrung der Triglyceride festgestellt werden, die sich zum Teil aus der Chylomikronenfraktion, zum Teil aus den VLDL rekrutierte. Das Schema der Alkohol-induzierten Triglyceridsynthese in der Leber läßt sich wie folgt erklären:
Es kommt bei der ersten Stufe des Alkoholabbaus zu Acetaldehyd zu einer Vergrößerung des NADH + H^+/NAD^+-Quotienten, da NAD^+ als Coenzym der Alkoholdehydrogenase fungiert, die sich im Zytoplasma der Leberzelle findet. Dies führt zu einer Verschiebung von verschiedenen abhängigen Redoxsystemen in den Mikrosomen zu der reduzierten Seite hin. Neben der Verschiebung des Gleichgewichts Glycerinaldehyd-3-phosphat/Glycerinsäure zum ersteren hin verschiebt sich die Isomerisierung zwischen Glycerinaldehyd-3-phosphat und Dihydroxyacetonphosphat zum letzteren hin. Durch das verschobene Redoxgleichgewicht wird also über die Hydroxyacetonphosphate mehr Glycerin-1-phosphat gebildet, das Hauptakzeptor für die freien Fettsäuren bei der Triglyceridsynthese ist. Die Wirkung des Glycerin-1-phosphats auf die Lipidsynthese nach Alkoholeinwirkung ist von NIKKILÄ (56, 57). beschrieben. Es soll in folgendem Schema kurz dargestellt werden:



Nun werden auch von anderen Autoren (55, 70, 16) signifikante Erhöhungen der Triglyceride im akuten Alkoholversuch gefunden, wie auch bei chronischem Alkoholabusus die Hypertriglyceridämie überwiegt. Die bei chronischem Alkoholabusus entstehende Fettleber verbunden mit einer Hyperlipidämie tritt jedoch in dieser gemeinsamen Form bei anderen Fettlebererkrankungen nicht auf.

In bezug auf die postheparinolytische Aktivität (PHLA) bei Alkoholgenuß gibt es verschiedene Ergebnisse. Während einige Autoren eine verminderte PHLA bei alkoholbedingter Hyperlipoproteinämie finden (44), können andere (52, 38, 9) keine verminderte Aktivität der PHLA feststellen. Hierbei muß man allerdings berücksichtigen, daß es jetzt möglich ist, die Leberlipase von der Lipoproteinlipase des Fettgewebes zu unterscheiden (36). So wurde gefunden, daß die aus Fettgewebe isolierbare Triglyceridlipase, die nur einen Teil der "Lipoproteinlipase-Aktivität" ausmacht, das Apo-Lipoprotein C benötigt. Jedoch ist die aus der Leber isolierbare Triglyceridlipase von diesem Apo-Lipoprotein unabhängig. Die Fettgewebs-Lipoproteinlipase hat nun neben VLDL hauptsächlich Chylomikronen als Enzymsub-

strat, obwohl nicht ganz geklärt ist, ob die daraus resultierende Bezeichnung "Klärfaktor" und "Lipoproteinlipase" identisch sind (78). Wäre die Aktivität der Fettgewebs-Lipoproteinlipase nach Alkoholzufuhr erniedrigt, müßte mit einem verlangsamten Abbau der Chylomikronen zu rechnen sein, was wiederum eine Verzögerung in der Normalisierung der Gesamttriglyceridwerte nach einem intravenösen Fett-Toleranztest mit Intralipid ^{R} bedeuten würde, da die "Aufstockung" auf den Nüchternwert praktisch nur aus Chylomikronen der intravenös zugeführten Fettemulsion besteht. Unter den Versuchsbedingungen, die in der vorliegenden Arbeit beschrieben sind, konnte kein signifikanter Unterschied in der Eliminationsgeschwindigkeit (K = mg/100 ml/min) der Chylomikronen, und damit auch der Gesamttriglyceride, zwischen der "Alkohol"- und "Nichtalkohol"-Gruppe bei beiden zugeführten Fettmengen festgestellt werden.

$K_{0,5}$	$K_{0,5\,A}$	$K_{1,5}$	$K_{1,5\,A}$
0,117	0,110	1,617	1,593

Tab. 10: Durchschnittliche Eliminationsgeschwindigkeit (in mg/100 ml/min) der Chylomikronen im Zeitraum zwischen 60' und 120'

$K_{0,5}$	$K_{0,5\,A}$	$K_{1,5}$	$K_{1,5\,A}$
0,688	0,815	3,465	3,575

Tab. 11: Durchschnittliche Eliminationsgeschwindigkeit (in mg/100 ml/min) der Gesamttriglyceride im Zeitraum zwischen 15' und 120'

Dies deutet darauf hin, daß unter den vorliegenden Versuchsbedingungen, d.h. bei einmaliger Gabe von 1 g Alkohol pro kg KG und intravenös applizierten Fettmengen zwischen 0,1 und 0,3 g pro kg KG, an der Abbaugeschwindigkeit der Chylomikronen als Hauptangriffspunkt der Lipase keine Lipaseaktivitätsverminderung zu verzeichnen ist, was auch Untersuchungen aus eigenem Hause über die postheparinolytische Aktivität unter akuter Alkoholbelastung entspricht (71). Auch BARAONA und LIEBER (9) finden

keine Veränderung im Chylomikronenabbau unter Alkoholbelastung bei Ratten. Eine andere Erscheinung ist das vermehrte Auftreten von Chylomikronen im Blut unter Alkoholbelastung ohne orale oder intravenöse Fettzufuhr. Während CHAIT et al. nur bei 2 von 13 Probanden eine Hyperchylomikronämie fanden (21), konnte im eigenen Hause nach einer noch nicht veröffentlichten Arbeit eine schwache Vermehrung der Chylomikronen nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis wird durch die vorliegende Arbeit bestätigt, denn auch hier traten eine Stunde nach Alkoholzufuhr schwache Erhöhungen der Chylomikronenwerte auf. Im übrigen ist eine Hyperchylomikronämie, die alkoholbedingt ist, nicht häufig zu beobachten.

Die Vermehrung der VLDL wird bei chronischem Alkoholabusus sehr häufig gefunden (12). Es handelt sich in den meisten Fällen um Typ IV. Nur bei sehr hohen Dosen von Alkohol oder sehr schweren Lebererkrankungen finden sich wahrscheinlich als Folge einer Zellschädigung niedrige VLDL (48). In dem vorliegenden Versuch ergab sich in der ersten Stunde nach Alkoholkonsum eine Vermehrung der VLDL von 6,4 bzw. 7,2 mg/100 ml bei beiden Alkoholgruppen. Es folgte daraufhin ein kontinuierlicher Anstieg der VLDL über die gesamte Versuchsdauer, der bei den Gruppen mit höherer Intralipid^{R}-Zufuhr stärker ist (siehe Ergebnisse). Wahrscheinlich überlagern sich hier zwei Geschehen, nämlich zum einen der alkoholbedingte Anstieg der VLDL und zum anderen die Erhöhung der VLDL durch das vermehrte Angebot an freien Fettsäuren durch den Abbau der hohen Chylomikronenwerte. Ein Hinweis darauf ist der höhere Anstieg bei den Gruppen mit dreimal so hoher Fettzufuhr, während auch hier die Alkoholzufuhr keinen signifikanten Unterschied erbringt.

In den LDL- und HDL-Fraktionen konnte unter akuter Alkoholbelastung weder eine Erhöhung noch eine Erniedrigung der Werte festgestellt werden.

Während JOHANSSON und LAURELL (45) nach Alkoholvergiftungen bei über 30 % der Fälle eine Vermehrung der α-Lipoproteine fanden, stellten

VOGELBERG et al. (80) eine Verminderung der α-Lipoproteine nach chronischem Alkoholabusus fest, die allerdings schon Tage nach Alkoholentzug wieder stärker in den Vordergrund treten.

MÜHLFELLNER und KAFFARNIK (55) fanden im akuten Versuch keine Veränderung der Cholesterinwerte, während VOGELBERG (80) durch Alkoholentzug bei chronischen Alkoholikern einen Abfall der Cholesterinwerte beschreibt (45). Auch im vorliegenden Versuch konnten keine signifikanten Veränderungen der Cholesterinwerte in den einzelnen Fraktionen der Lipoproteine zwischen den einzelnen Gruppen gefunden werden.

Ebenso zeigen die Patienten unter Alkoholbelastung keine Veränderungen der Phosphatidwerte. VOGELBERG (80) fand bei Alkoholikern von den Glycerinphosphatiden lediglich das Lecithin vermehrt. MÜHLFELLNER und KAFFARNIK (55) stellten eine Erhöhung der Phosphatidwerte fest, was allerdings nicht im Widerspruch zu dieser Arbeit steht, da eine Vermehrung der Phosphatide von den Autoren erst nach 5 Stunden festgestellt werden konnte. Bei den Probandengruppen mit der höheren Intralipid^{R}-Zufuhr konnte eine schwache Erhöhung der Phosphatidwerte bei den Chylomikronen festgestellt werden, die auf den Lecithingehalt der Intralipid^{R}-Emulsion zurückzuführen sein dürfte, zumal diese Fraktion aus exogen zugeführten Chylomikronen besteht.

Die Frage, ob Alkoholkonsum eine Begünstigung zur Entstehung der Arteriosklerose darstellt, dürfte zum augenblicklichen Zeitpunkt schwer endgültig zu beantworten sein, da zu unterschiedliche Ergebnisse aus bisherigen Untersuchungen vorliegen. Während einige Autoren bei chronischen Alkoholikern eine reversible Erhöhung der Cholesterin- und Triglyceridwerte beschreiben (80), stellen andere bei Alkohol trinkenden älteren Menschen niedrige Cholesterinwerte fest (43). Die Schwierigkeit bei der Lösung dieses Problems ist auch darin zu sehen, daß sich hier verschiedene Einflüsse überlagern bzw. gegenseitig aufheben. So erweist sich der chronische Alkoholiker meist als unterernährt und weist von dieser Seite her

ein geringeres Arteriosklerose risiko auf als der nicht oder nur gelegentlich "trinkende" Überernährte der Wohlstandsgesellschaft. Man findet in der Literatur sogar verminderte Neigung von Alkoholikern zur Arteriosklerose beschrieben (25). Bezug nehmend auf die vorliegende Arbeit muß man wohl sagen, daß dauerhafte Auswirkungen in Form von Hyperlipidämien mit ihren Folgen hauptsächlich bei chronischen Alkoholikern Bedeutung erlangen, während der akute Versuch diesen Zustand nicht imitieren kann, vielmehr dazu dient, zu dem Mosaik des Themenkreises eine Teileinheit als Bruchstück hinzuzufügen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

An 10 gesunden 20- bis 28jährigen Probanden wurde jeweils unter einer einmaligen Alkoholbelastung von 1 g pro kg KG eine intravenöse Fettzufuhr in Form von Intralipid R 20 % vorgenommen, und zwar bei der einen Hälfte der Personen mit einer Zufuhr von 0,1 g pro kg KG Fett und bei der zweiten Hälfte von 0,3 g pro kg KG. Die Emulsion wurde innerhalb von 5 Minuten intravenös injiziert. Die 5 Personen des jeweiligen Versuchs bildeten auch eine Kontrollgruppe, die dieser Fettzufuhr ohne Alkohol ausgesetzt waren.

Die Versuchsdauer betrug nach der Fettinjektion 3 Stunden. Bei allen entnommenen Seren wurden aus den Vollseren die Triglyceride, das Cholesterin und die Phosphatide bestimmt. Bei 4 bzw. 5 ausgewählten Blutentnahmen wurden die Lipoproteine durch Ultrazentrifugation in Chylomikronen, VLDL, LDL und HDL getrennt und von allen Fraktionen wiederum die Triglyceride, das Cholesterin und die Phosphatide bestimmt.

Es zeigten sich unter den genannten Versuchsbedingungen keine signifikanten Unterschiede in der Eliminationsgeschwindigkeit der Chylomikronen und der Triglyceride der Vollseren zwischen den Gruppen mit und ohne Alkoholbelastung. Dies gilt für beide zugeführte Fettkonzentrationen. Weiter konnte ein Anstieg der Triglyceride der VLDL über die Zeitdauer des Versuchs beobachtet werden, der bei höherer Fettzufuhr größer war, jedoch sich auch als unabhängig von der Alkoholbelastung erwies. Auch andere Autoren beobachteten überwiegend einen Anstieg der VLDL unter Alkoholzufuhr, was erklärlich ist, da die unter Alkoholeinfluß entstehenden Triglyceride hauptsächlich endogen synthetisiert werden. Bei den Triglyceriden der LDL und HDL traten keine signifikanten Veränderungen auf. Dies deutet auf keine eingeschränkte Aktivität der Fettgewebslipase unter diesen akuten Alkoholbedingungen hin.

Die Cholesterin- und Phosphatidwerte zeigten in allen Fraktionen keine signifikanten Veränderungen.

Es wurde versucht, die gefundenen Ergebnisse im Rahmen der bisher bekannten Untersuchungen zu diskutieren, wobei sich zeigte, daß die Pathogenese der alkoholischen Fettleber und Hyperlipämien keineswegs erschöpfend geklärt ist.

Anhand der gefundenen Ergebnisse und der in der Literatur beschriebenen Untersuchungen ist es nicht möglich, aufgrund von alkoholbedingten Plasmalipoproteinveränderungen eine endgültige Aussage darüber zu machen, ob eine Begünstigung der Arteriosklerose entstehung hierdurch vorhanden ist.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1 ALBACH, E. Ein einfacher Fettbelastungstest zur groben Abgrenzung der alimentären Lipämie von der postprandialen Hyperlipämie. Med. Welt 19, 1072 (1962)

2 ALBRINK, M. J., FITZGERALD, J. R., MAN, E. B. Reduction of alimentary lipemia by glucose. Metabolism 7, 162 (1958)

3 ALBRINK, M. J., KLATSKIN, G. Lactescence of serum following episodes of acute alcoholism and its probable relationship to acute pancreatitis. Am. J. Med. 23, 26 (1957)

4 ALLEN, R. J. L. The estimation of phosphorus. Biochem. J. 34, 858 (1940)

5 APOSTOLAKIS, M., VOIGT, K. D., GRIMMER, G. Wirkung oral zugeführter Lipide auf Fettgehalt und Zusammensetzung von Plasma und Lymphe beim Menschen. Klin. Wschr. 43, 1094 (1965)

6 BAIER, H., KNICK, B., EMDEN, A. v. d., RUCKES, J. Fettleber, Fettsucht und latenter Diabetes. Med. Welt. 21, 1813 (1964)

7 BANSI, H. W., GRONOW, R. Th., REDETZKI, H. Über den klinischen Wert der Lipoidelektrophorese, ihre Beziehung zu den Serumlipoiden und ihre Beeinflussung durch orale Fettbelastung. Klin. Wschr. 33, 101 (1955)

8	BARAONA, E., LEO, M. A., BOROWSKY, S. A., LIEBER, C. S.	Pathogensis of alcohol-induced accumulation of protein in the liver. J. Clin. Invest. 60, 546 (1977)
9	BARAONA, E., LIEBER, C. S.	Effect of chronic ethanol feeding on serum lipoprotein metabolism in the rat. J. Clin. Invest. 49, 769 (1970)
10	BARBORIAK, J. J.	Hyperlipemia in alcoholics. Quart. J. Stud. Alcohol 35, 15 (1974)
11	BARTLETT, G. R.	Phosphorus essay in column chromatography. J. Biol. Chem. 234, 466 (1959)
12	BAUMGARTNER, H. P., FILIPPINI, L.	Alkoholinduzierte Hyperlipoproteinämien. Schweiz. med. Wschr. 107, 1406 (1977)
13	BERGMEYER, H. U.	Methoden der enzymatischen Analyse. 3. Aufl. Bd. II, 1878 (1974)
14	BOBERG, J., CARLSON, L. A., HALLBERG, D.	Application of a new intravenous fat tolerance test in the study of hypertriglyceridaemia in man. J. Atheroscler. Res. 9, 159 (1969)
15	BODE, J. Ch., MENGE, M.	Verdauungskanal und Alkohol. Internist 19, 116 (1978)
16	BÖHLE, E., ERB, W., MAY, B., BASTERT, G., MELANI, F., DITSCHUNEIT, H.	Blutlipoide und Fettleber. In: Fettlebersymposion, Erlangen 1967 Pallas Verlag, Lochham bei München (1968)

17 BÖTTIGER, L. E., CARLSON, L. A., HULTMAN, E., ROMANUS, V.
Serum lipids in alcoholics. Acta med. scand. 199, 357 (1976)

18 CACHERA, R., LAMOTTE, M., LAMOTTE-BARILLON
Etude chimique biologique et histologique de stéatoses du foie chez les alcoholiques. Sem. Hôp. Paris 66, 3497 (1950)

19 CARLSON, L. A., RÖSSNER, S.
A methodological study of an intravenous fat tolerance test with Intralipid R Emulsion. Scand. J. clin. Lab. Invest. 29, 271 (1972)

20 CARLSON, L. A., HALLBERG, D.
Studies on the elimination of exogenous lipids from the blood stream. The kinetics of the elimination of a fat emulsion and of chylomicrons in the dog after single injection. Acta physiol. scand. 59, 52 (1963)

21 CHAIT, A., FEBRUARY, A. W., MANCINI, M., LEWIS, B.
Clinical and metabolic study of alcoholic hyperlipidaemia. Lancet 1972 II, 62

22 CHROMIE, J. B., THOMSON, K. J., CULLIMORE, C. S., BEACH, E. F.
Studies in serum lipids. With special reference to spontaneous variations and the effect of shortterm dietary changes. Circulation 27, 360 (1963)

23 DOLE, V. P., JAMES, A. T., WEBB, J. P. W., RIZACK, M. A., STURMAN, M. F.
The fatty acid patterns of plasma lipids during alimentary lipemia.
J. clin. Invest. 38, 1544 (1959)

24 DOYLE, J. I., HESLIN, A. S., HILLEBOE, H. E. et al.
A prospective study of degenerative cardiovascular disease in Albany: Report of three year's experience. I. Ischemic heart disease.
Amer. J. publ. Hlth. 47, Part 2, 25-32 (1957)

25 EDMONDSON, H. A., HALL, E. M., MYERS, R. O.
Pathology of alcoholism.
In: THOMPSON, G. N. (Ed.): Alcoholism.
Springfield III Ch. C. Thomas 1956, zit. n. 7

26 EGGSTEIN, M.
Quantitative und qualitative Veränderungen der Blutfette während der Fettresorption.
In: Fett-Transport und Fettverwertung nach oraler und i. v. Fettzufuhr.
Med. u. Ernährung Sonderheft 12 (1963)

27 EGGSTEIN, M., SCHETTLER, G.
Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Fette auf den Serumfettspiegel des Menschen.
Klin. Wschr. 37, 485 (1959)

28 EGGSTEIN, M., SCHOLLMEYER, R.
Belastungsteste und Resorptionsproduktbestimmungen im Blut bei Pancreaserkrankungen.
In: Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen der exokrinen Pancreas. Europ. Pancreas-Symposium 1963, Erlangen, hrsg. v. Henning, Heinkel, Schön, F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart(1964)

29 EISENBETH, R., RAAB, J.
L'hyperlipémie des alcooliques. Arch. Mal. Appar. dig. 49, 572 (1960)

30 ESTLER, C. J., AMMAN, H. P. T.
The influence of beta-adrinergic blockade on the ethanol-induced derangement of lipid transport. Arch. int. Pharmacodyn. 166, 333 (1967)

31 FEIGL, J.
Neue Untersuchungen zur Chemie des Blutes bei akuter Alkoholintoxikation und bei chronischem Alkoholismus mit besonderer Berücksichtigung der Fette und Lipide. Chemische Untersuchungen zur Kenntnis der Entwicklung und des Aufbaus von Lipämien. V. Biochem. Z. 92, 282 (1918)

32 FISKE, C. M., SUBBA ROW, Y.
The colorimetric determination of phosphorus. J. Biol. Chem. 66, 375 (1925)

33 FOLCH, J., LEES, M., SLOANE-STANLEY, D. H.
A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J. Biol. Chem. 226, 497 (1957)

34 GOFMAN, J. W., LINDGREN, F. T. ELLIOT, H. A.
Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. J. Biol. Chem. 179, 973 (1949)

35 GRANDE, F., HAY, L. J., HEUPEL, H. W., AMATUZIO, D. S.
Effect of ethanol on serum cholesterol concentration in dog and man. Circulation Res. 8, 810 (1960)

36 GRETEN, H. Untersuchungen zum Stoffwechsel menschlicher Chylomikronen. Klin. Wschr. 52, 947 (1974)

37 GROSS, W., VETTER, H., JUCHEMS, R. Die alkoholinduzierte Hyperlipämie. Münch. med. Wschr. 111, 2493 (1969)

38 GUIDICELLI, Y., NORDMANN, R., NORDMANN, J. Modifications of plasma post-heparin lipolytic activity and tissue lipoprotein lipase activity induced in the rat by acute administration of ethanol or propan-2-ol. Clin. Sci. Mol. Med. 48, 153 (1975)

39 HALLBERG, D. Studies on the elimination of exogenous lipids from the blood stream. The effect of fasting and surgical trauma in man on the elimination rate of a fat emulsion injected intravenously. Acta physiol. scand. 65, 153 (1965)

40 HAMMERL, H., PICHLER, O., SIEDEK, H. Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der Serumlipide bei alimentärer Belastung mit Butterfett und verschiedenen Pflanzenölen. Wiener Klin. Wschr. 71, 761 (1959)

41 HAVEL, R. J., EDER, H. A., BRAGDON, J. H. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. J. clin. Invest. 34, 1345 (1955)

42 HENNING, N., SCHÖN, H., PICHL, H. P.
Untersuchungen über die Fettresorption beim Menschen. II. Mitteilung. Med. Klinik 51, 2130 (1962)

43 HOBSON, W., JORDAN, A., ROSEMAN, C.
Serum cholesterol levels in elderly people living at home. Lancet 265, 961 (1953)

44 JAILLARD, J., SEZILLE, G., FRUCHART, J. C., DEWAILLY, P., SCHERPEREEL, P., RAULT, C.
Les hyperlipémies induites par l'alcool: rôle éventuel d'un défant d'épuration lipidique plasmatique. Ann. Biol. clin. 31, 167 (1973)

45 JOHANSSON, B. G., LAURELL, C. B.
Disorders of serum alpha lipoproteins after alcoholic intoxication. Scand. J. clin. Lab. Invest. 23, 231 (1969)

46 JOHNSON, O., HERNELL, O.
Effect of ethanol on the activity of lipoprotein lipase in adipose tissue of male and female rats. Nutr. Metab. 19, 41 (1975)

47 JONES, D. P., LOSOWSKY, M. S., DAVIDSON, C. S.
Effects of ethanol on plasma lipids in man. J. Lab. clin. Med. 62, 675 (1963)

48 KALANT, H.
Absorption diffusion, distribution and elimination of ethanol. Effects of biological membrans. In: B. Kisse, H. Begleiter (Hrsg.): The biology of alcoholism. Pergamon Press, New York (1971)

49 KESSLER, J. J., KNIFFEN, J. G., JANOWITZ, H. D. Lipoproteinlipase inhibition in the hyperlipidemia of acute alcoholic pancreatitis. New Engl. J. Med. 269, 943 (1963)

50 KEEFER, C. S., FRIES, E. D. The fatty liver. Its diagnosis and clinical course. Trans. Ass. Amer. Phycns 57, 283 (1942)

51 KEYS, A., KIMURA, N., KUSUKOWA, A., BRANTE-STEWARD, B., LARSEN, N. P., KEYS, M. H. Lessons from serum-cholesterol studies in Japan, Hawai and Los Angeles. Ann. intern. Med. 48, 83-94 (1958)

52 KUDZMA, D. J., SCHONFELD, G. Alcoholic hyperlipidämia: induction by alcoholic but not by carbohydrate. J. clin. Med. 77, 384 (1971)

53 LOSOWSKY, M. S., JONES, D. P., DAVIDSON, C. S., LIEBER, C. S. Studies of alcoholic hyperlipemia and its mechanism. Am. J. Med. 35, 974 (1963)

54 MILLER, D. C., TRULSON, M. F. McCANN, M. B., WHITE, P. D., STARE, F. J. Diet, Blood Lipids and Health of Italian Men in Boston. Ann. intern. Med. 49, 1178 (1958)

55 MÜHLFELLNER, G., MÜHLFELLNER, O., KAFFARNIK, H.
Die Wirkung des Äthylalkohols auf die Plasmalipide isocalorisch ernährter Versuchspersonen.
Z. ges. exp. Med. 154, 22 (1971)

56 NIKKILÄ, E. A., OJALA, K.
Role of the L-alpha-glycerophosphate and triglyceride synthesis in production of fatty liver by ethanol.
Proc. Soc. exp. (N.Y.) 113, 814 (1963)

57 NIKKILÄ, E. A., OJALA, K.
Ethanol-induced alterations in the synthesis of hepatic and plasma lipids and hepatic glycogen from glycerol-C^{14}.
Life Sci. 3, 1021 (1964)

58 PERMAN, E. S.
The effect of ethyl alcohol on the secretion from the adrenal medulla in man.
Acta physiol. scand. 44, 241 (1958)

59 RAUTERBERG, W.
Über die Häufigkeit der Koronarsklerose und des Myocardinfarktes in der Nachkriegszeit.
Dtsch. Gesundheitswesen 12, 325 (1958)

60 REDETZKI, H., GRONOW, R.-Th.
Untersuchungen über die Fettresorption und die alimentäre Lipämie nach Fettbelastung.
Klin. Wschr. 33, 701 (1955)

61 ROKITANSKY, C.
A manual of pathological anatomy Vol. 2. Sydenham Society London (1849)

62 RÖSCHLAU, P. et al.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12, 403 (1974)

63 RÖSSNER, S., EKLUND, B., KAIJSER, L., OLSSON, A. G., WALLDINS, G.
Removal of exogenous plasma triglicerides in forearm muscle and subcutaneous tissue of hyper- and normotriglyceridaemie men.
Europ. J. clin. Invest. 6, 299 (1976)

64 RÖSSNER, S., ROSENQVIST, U.
Serum lipoproteins and the intravenous fat tolerance test in hypothyroid patients before and during substitution therapy.
Atherosclerosis 20, 365 (1974)

65 SCHAFRIR, E., STEINBERG, D.
The essential role of the adrenal cortex in the response of plasma free fatty acids, cholesterol and phospholipids to epinephrin injection.
J. clin. Invest. 39, 310 (1960)

66 SCHAPIRO, R. H., SCHEIG, R. L., DRUMMEY, G. D., MENDELSON, J. H., ISSELBACHER, K. J.
Effect of prolonged ethanol ingestion on the transport and metabolism of lipids in man.
New Engl. J. Med. 272, 610 (1965)

67 SCHETTLER, G.
Arteriosklerose, S. 306
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1961)

68 SCHETTLER, G.
Beitrag zur Diagnose und Therapie chronischer Pancreopathien.
Ärztl. Wschr. 11, 550 (1956)

69 SCHETTLER, G., JOBST, H.
Die Bedeutung der alimentären Fettbelastung für die Diagnose der Arteriosklerose.
Dtsch. med. Wschr. 80, 1077 (1955)

70 SCHNEIDER, J. — Zur kurzfristigen Wirkung des Äthylalkohols auf die Serumlipoide bei gesunden Versuchspersonen. Inauguraldissertation Marburg 1969

71 SCHNEIDER, J., KAFFARNIK, H., MEYER-BERTENRATH, J. G., FUCHS, G. — Postheparinlipolytische Aktivität bei akuter alkoholinduzierter Hyperlipoproteinämie. Klin. Wschr. 54, 141 (1976)

72 SCHRADE, W., BÖHLE, E., BIEGLER, R. — Über Fortschritte der Fettstoffwechselforschung und ihre klinische Bedeutung. Dtsch. med. Wschr. 86, 781 (1961)

73 SIRTORI, C. R., AGRADI, E., MARIANI, C., CANAL, N. FRATTOLA, L. — Alcoholic hyperlipidaemia. Lancet 1972 II, 820

74 STATISTISCHES JAHRBUCH FÜR DIE BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND 1972 — Hg. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. W. Kohlhammer, Stuttgart und Mainz 1972, S. 58-68

75 SCHUBOTZ, R., HAUSMANN, L., KAFFARNIK, H., MASSARAT, S., ZÖFEL, P. — Untersuchungen des Triglycerid-Cholesterin-Phosphatid-Plateaus nach oraler Fettbelastung im Plasma bei Patienten mit Leberzellverfettung im Vergleich mit Normalpersonen. 3. Tag.d. Österr. Ges. i.n. Med. Klagenfurt, 15.-16. 9. 72

76 SVEDBERG, T., PEDERSEN, K.O. — The Ultracentrifuge. Oxford University Press, London 1940

77 THALER, H. — Die Fettleber und ihre Probleme. Der Internist 7, 21 (1966)

78 UNDEUTSCH, D. — Fettstoffwechselstörungen. Stuttgart 1975

79 VOGELBERG, K.H., GRIES, F.A. — Tri-, Di- und Monoglyceride im menschlichen Serum und ihre Beziehung zum Lipoproteidspektrum. Klin. Wschr. 48, 227 (1970)

80 VOGELBERG, K.H., GRIES, F.A., MISS, H.D., JAHNKE, K. — Die Hyperlipämie bei chronischem Alkoholabusus. Dtsch. med. Wschr. 96, 13 (1971)

81 WIDMER, L.K., CIKES, M., KOLB, P., LUEDING, H., ELKE, M., SCHMITT, H.E. — Organisation der Basler Studie über Arterien-, Venen- und Herzkrankheiten. Schweiz. med. Wschr. 97, 102 (1967)

82 ZIEVE, L. — Jaundice, hyperlipemia and hemolytic anemia: a heterofore unrecognized syndrom associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis. Am. Intern. Med. 48, 471 (1958)

Herrn Professor Dr. med. H. Kaffarnik danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit an der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. J. Schneider danke ich für die wertvollen Hinweise und Ratschläge.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Diplom-Mathematiker P. Zöfel für die statistische Bearbeitung der Ergebnisse.

LEBENSLAUF

Am 24. 5. 1948 wurde ich als Sohn des Verwaltungsdirektors Erich Panne und seiner Ehefrau Ida Emma, geb. Sönnecken, in Valbert/Westf. geboren.

1952 zog meine Familie von Valbert nach Lüdenscheid um. Von 1954 bis 1958 besuchte ich dort die Volksschule und anschließend das Zeppelin-Gymnasium, an dem ich 1966 die Reifeprüfung ablegte.

1966 bis 1968 war ich Apothekerpraktikant in der Hirsch-Apotheke in Lüdenscheid und legte im Herbst 1968 vor der Apothekerkammer in Arnsberg das pharmazeutische Vorexamen ab. Noch im gleichen Jahr trat ich das Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg an, das ich nach 6 Semestern im Oktober 1971 mit dem Staatsexamen abschloß.

Im Wintersemester 1971 begann ich an der Justus-Liebig-Universität in Gießen das Studium der Zahnheilkunde und legte dort im Februar 1972 die naturwissenschaftliche und im Mai 1973 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Im Dezember 1975 bestand ich die zahnärztliche Prüfung und erhielt am 30. Dezember 1975 meine Bestallung als Zahnarzt.

Danach arbeitete ich bis März 1977 als Assistent in der freien Zahnarztpraxis und bin seit April 1977 als Stabsarzt bei der Bundeswehr tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren und Dozenten

in Marburg:

Amon, Bock, Böhme, Braun, Ebel, Fischer, Hartke, Hilp, Kating, Kirmse, Koecke, List, Mannesmann, Nöth, Nultsch, Petry, Sauer, Schiff, Schmitz, Seitz, Siess, Stock, Unterhalt, Walcher, Willuhn

in Gießen:

Anders, Baumann, Benedon, Blasius, Brück, Dörner, Eichler, Fuhrmann, Hachmeister, Haim, Heene, Heide, Horn, Hundeicker, Kilian, Kirschner, Klüßmann, Knoll, Lange, Möller, Noeske, Oehmke, Oksche, Pantke, Peters, Pfütz, Pleschka, Rausch, Roka, Sailer, Schmelder, Simon, Tammoscheit, Thauer, Wellensiek

Offset Köhler KG 6300 Giessen